

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Infeksi merupakan salah satu penyebab penyakit yang banyak terjadi di Indonesia. Menurut Radji (2011) infeksi dapat disebabkan oleh bakteri. Bakteri yang menyebabkan penyakit pada manusia diantaranya adalah *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. Bakteri *Staphylococcus aureus* merupakan mikroorganisme penyebab infeksi saluran pernafasan bagian bawah (Klein *et al.*, 2007), bakteri ini juga dapat menyebabkan diare (Plata *et al.*, 2009). *Staphylococcus aureus* tumbuh secara koloni. Bakteri *Escherichia coli* merupakan bakteri Gram negatif berbentuk batang yang dapat menyebabkan infeksi pada saluran kencing dengan ditandai adanya sepsis dan dapat menyebabkan diare (Jawetz *et al.*, 2005). Ampisilin merupakan salah satu antibiotik yang sering digunakan untuk mengatasi berbagai infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* (Dep Kes RI, 2011). Namun saat ini bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* sudah mengalami resistensi terhadap antibiotik ampicilin masing-masing sebesar 67,31% dan 37,29% (Kumar *et al.*, 2013). Resistensi kedua bakteri terhadap antibiotik golongan beta-laktam karena adanya mutasi gen atau perubahan gen *Penicillin Binding Protein* (PBP) (Dep Kes RI, 2011).

Resistensi merupakan keadaan ketidakmampuan antibiotik untuk menghambat pertumbuhan bakteri dengan pemberian pada kadar maksimum. Beberapa strain bakteri mungkin saja resisten terhadap lebih dari satu antibiotik (Clark *et al.*, 2012). Untuk meningkatkan aktivitas antibiotik terhadap bakteri resisten harus ditemukan obat atau zat alternatif yang dapat dikombinasi agar antibiotik lebih poten, memiliki efek samping yang minimal, tidak memerlukan biaya tinggi, dan tersedia secara kontinyu dalam jumlah yang besar. Zat alternatif yang sering digunakan sebagai antibakteri adalah tanaman yang mengandung zat antibakteri, dalam hal ini ekstrak tanaman-tanaman yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri.

Tanaman yang sudah diuji dan mempunyai aktivitas antimikroba terhadap bakteri *S. aureus* dan *E. coli* adalah kulit biji buah jambu mete dan daun jambu mete (*Anacardium occidentale*) (Doss and Thangavel, 2011), daun kemangi (*Ocimum sanctum* L.) (Rathnayaka, 2013), daun sirih (*Piper betle* L.) (Hermawan, 2007), daun pepaya (*Carica papaya* L.) (Suresh *et al.*, 2008)), umbi bawang putih (*Allium sativum* L.) (Durairaj *et al.*, 2009), bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum*) (Pandey and Singh, 2011), kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.) (Srinivasan *et al.*, 2012), biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) (Indu *et al.*, 2006), dan rimpang lengkuas (*Alpinia galanga* L.) (Adi and Sastra, 2008). Kombinasi antara antibiotik ampicilin dengan sepuluh ekstrak akan mampu meningkatkan aktivitas antibiotik ampicilin terhadap *S. aureus* dan *E. coli* resisten.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah diuraikan di atas, maka perumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Apakah kombinasi antibiotik ampicilin dan 10 ekstrak (daun jambu mete, kulit biji buah jambu mete, daun sirih, daun pepaya, daun kemangi, umbi bawang putih, biji pala, bunga cengkeh, kayu secang, dan rimpang lengkuas) dapat meningkatkan aktivitas antibakteri ampicilin terhadap *Escherichia coli* resisten dan *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*?
2. Apakah senyawa identitas yang terkandung dalam ekstrak yang memiliki aktivitas antibakteri tertinggi terhadap *Escherichia coli* resisten dan *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah, tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Mengetahui aktivitas antibakteri kombinasi ampicilin dan 10 ekstrak (daun jambu mete, kulit biji buah jambu mete, daun sirih, daun pepaya, daun kemangi, umbi bawang putih, biji pala, bunga cengkeh, kayu secang, dan rimpang lengkuas) terhadap bakteri *Escherichia coli* resisten dan *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*.

2. Mengetahui senyawa identitas yang terkandung dalam ekstrak yang memiliki aktivitas antibakteri tertinggi terhadap *Escherichia coli* resisten dan *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*.

D. Tinjauan Pustaka

1. Ampisilin

Ampisilin merupakan antibiotik memiliki spektrum yang luas (Brander *et al.*, 1991) artinya antibiotik ini memiliki kemampuan melawan sejumlah bakteri patogen. Antibiotik ampisilin berpotensi terhadap bakteri *Pseudomonas*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, dan *Staphylococcus* (Kumar *et al.*, 2013). Mekanisme kerja ampisilin adalah menghambat pembentukan ikatan silang pada biosintesis peptidoglikan yang melibatkan 5 PBP (*penicillin binding protein*). Pada *E. coli*, PBP1-3 merupakan enzim yang digunakan untuk mengkatalisis reaksi transpeptidase dan transglukosilase sedangkan PBP3-6 mengkatalisis reaksi karboksipeptidasi (Debbie, 1998). *S. aureus* resisten terhadap ampisilin karena memproduksi beta laktamase yang dapat memecah cincin beta laktam sehingga antibiotik ampisilin menjadi tidak aktif. Beta laktamase disekresi ke cairan ekstraseluler oleh bakteri Gram positif.

2. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus merupakan bakteri Gram positif yang hidup berkelompok, tersusun dalam bentuk kluster yang tidak teratur. Pada temperatur 37°C mampu tumbuh dengan cepat (Jawetz *et al.*, 2005). Bakteri ini resisten terhadap zat kimia tertentu, juga tahan terhadap pemanasan pada suhu 60°C selama 30 menit. Bakteri *S. aureus* dapat tumbuh baik pada media yang mengandung 7,5 % NaCl, mampu hidup berbulan-bulan pada keadaan kering, pada nanah dan kain (Nikham, 2006). Bakteri ini sudah dinyatakan resisten terhadap antibiotik ampisilin sebesar 67,31% daerah Jharkhand, India (Kumar *et al.*, 2013) sedangkan di rumah sakit daerah Bandar Lampung resistensi ampisilin terhadap bakteri *S. aureus* pada tahun 2012 adalah sebesar 77,2% dari 57 pasien (Muttaqein dan Soleha, 2013). *S. aureus* dapat menyebabkan rentang sindrom infeksi yang luas. Infeksi dapat muncul pada kulit yang sehat dengan cara

ditransmisikan dari orang ke orang. Infeksi kulit dapat terjadi pada kondisi lembab dan luka terbuka (Jawetz *et al.*, 2005). Antibiotik yang poten terhadap *S. aureus* adalah ampisilin, vankomisin, mupirosin, tetrasiklin (Dep Kes RI, 2011).

3. *Escherichia coli*

Bakteri *Escherichia coli* merupakan bakteri Gram negatif berbentuk batang dengan ukuran 0,4-0,7 x 1,0-3,0 μm , dapat hidup dengan berkelompok, umumnya bersifat motil, tidak membentuk spora, serta fakultatif anaerob (Carter and Wise 2004). Bakteri ini sudah dinyatakan resisten terhadap antibiotik ampisilin sebesar 32,79 % (Kumar *et al.*, 2013) sedangkan menurut data pemerintah Indonesia tahun 2011 dilaporkan resistensi *E. coli* terhadap ampisilin sebesar 73 % dari 781 pasien (Dep Kes RI, 2011). Beberapa strain *Escherichia coli* selama proses evolusi mendapat kemampuan virulensi yang membantu bakteri ini menginfeksi tempat bakteri ini berada (Prescott, 2008). Bakteri *Escherichia coli* dapat menyebabkan penyakit diare (Jawetz *et al.*, 2005). Antibiotik yang poten terhadap bakteri ini adalah siprofloksasin, oflosaksin, furazolidin, ampisilin (Dep Kes RI, 2011).

4. Tanaman obat Indonesia

Tanaman di Indonesia banyak yang dapat digunakan sebagai obat alami yang sudah sering digunakan di masyarakat secara luas, salah satu kegunaan tanaman-tanaman alami di Indonesia adalah sebagai antibakteri alami. Dalam penelitian ini dasar pemilihan tanaman yang digunakan adalah tanaman yang diyakini mempunyai aktivitas sebagai antibakteri.

a. Daun jambu mete (*Anacardium occidentale*)

Kandungan daun jambu mete antara lain adalah asam anakardat, tanin, senyawa fenol, kardol, flavonol, dan asam elagat (Yuniarti, 2008). Asam anakardat dan tanin dalam kandungan daun jambu mete memiliki sifat sebagai antibakteri. Asam anakardat bersifat bakterisidal pada *Staphylococcus aureus* yang bekerja sebagai surfaktan dengan merusak dinding sel bakteri (Muroi *et al.*, 2003). Omojasola dan Awe (2004) menjelaskan bahwa ekstrak daun jambu mete memiliki efek antibakteri terhadap *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *S. aureus*.

b. Kulit biji (*pericarp*) jambu mete (*Anacardium occidentale*)

Kandungan kimia yang ada di kulit biji buah jambu mete adalah zat samak, asam anakardat, dan asam elagat. Biji mengandung 40-45% minyak dan 21% protein. Minyaknya mengandung asam oleat, asam linoleat, dan vitamin E (Dalimartha, 2000). Kandungan kimia di dalam kulit biji buah jambu mete adalah senyawa kimia seperti tanin, asam anakardat, dan kardol yang bermanfaat sebagai antibakteri dan antiseptik. Penelitian Doss and Thangavel (2011) menunjukkan bahwa ekstrak kulit biji jambu mete mampu memiliki zona hambat lebih dari 25 mm terhadap bakteri *E. coli* dan lebih dari 20 mm terhadap *S. aureus*.

c. Daun kemangi (*Ocimum sanctum* L.)

Daun kemangi adalah salah satu tanaman yang memiliki sifat antibakteri. Tanaman ini mengandung minyak esensial yang bersifat sebagai antibakteri selain itu juga mengandung flavonoid yang bersifat antibakteri. Flavonoid dapat menghambat sintesis asam nukleat, menghambat fungsi membran sitoplasma, dan menghambat metabolisme energi sel (Cushnie and Lamb, 2005). Daun kemangi juga mengandung tanin (Angelina *et al.*, 2015). Tanin bekerja sebagai antibakteri dengan cara berikatan dengan protein sehingga terbentuk senyawa kompleks melalui ikatan hidrogen. Terbentuknya ikatan hidrogen akan menyebabkan terdenaturasinya protein sehingga metabolisme bakteri menjadi terganggu (Makkar, 1993). Pertumbuhan bakteri *S. aureus* dan *E. coli* dapat dihambat oleh ekstrak daun kemangi (Rathnayaka, 2013).

d. Daun sirih (*Piper betle* L.)

Daun sirih adalah tanaman yang telah terbukti mengandung bahan aktif fenol berupa karvakrol sebagai bahan antimikroba dan antiseptik (Darwis, 1992). Daun sirih dapat digunakan sebagai antibakteri karena mengandung minyak atsiri sebesar 4,2%. Ekstrak daun sirih memiliki zona hambat terhadap *S. aureus* lebih dari 20 mm dan lebih dari 10 mm terhadap bakteri *E. coli* (Hermawan, 2007).

Kartasapoetra (1992) menyatakan bahwa daun sirih juga mengandung kavikol dan kavibetol yang merupakan turunan dari fenol yang memiliki daya antibakteri beberapa kali lipat lebih besar dari fenol biasa terhadap

Staphylococcus aureus. Fenol bekerja membunuh mikroorganisme dengan cara mendenaturasi protein sel (Pelczar dan Chan, 1981).

e. Daun pepaya (*Carica papaya* L.)

Ekstrak etanol daun pepaya mempunyai aktivitas antibakteri terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif, yaitu terhadap bakteri *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Klebsiella pneumonia* (Suresh *et al.*, 2008). Srinivasan dkk (2012) menyebutkan bahwa daun pepaya mengandung senyawa tanin dan alkaloid sebagai zat yang memiliki sifat antibakteri.

Sifat antibakteri daun pepaya disebabkan karena adanya zat lateks. Senyawa lateks mengandung enzim papain, alkaloid karpain, polifenol, saponin, dan flavonoid. Enzim papain bekerja sebagai antibakteri dengan cara mendenaturasi protein sel, dengan cara memproduksi senyawa koagulan yang mampu mengimobilisasi mikroorganisme sehingga sel fagosit dapat menghancurkan bakteri (Hutapea, 2000).

f. Umbi bawang putih (*Allium sativum* L.)

Salah satu tanaman antibakteri yang dapat digunakan sebagai obat adalah bawang putih. Senyawa yang berperan sebagai antibiotik pada bawang putih adalah alisin (Lingga, 2012). Ekstrak bawang putih mampu menghambat banyak bakteri yaitu, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Bacillus subtilis*, dan *Pseudomonas aeruginosa* (Durairaj *et al.*, 2009).

Ekstrak bawang putih mengandung komponen fitokimia alisin yang secara luas berperan sebagai antibakteri. Semakin pekat larutan uji, semakin besar diameter hambat yang dibentuk oleh bakteri (Nurtjahyani and Hadra, 2016).

g. Bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum*)

Minyak cengkeh merupakan salah satu bahan antibakteri alami. Cengkeh dapat menghasilkan minyak atsiri sebanyak 14-21% dan komponen utamanya adalah eugenol dengan jumlah 95%. Minyak cengkeh memiliki aktivitas biologi, antara lain sifat antibakteri, antijamur, pemberantas serangga, dan antioksidan, dan secara tradisional digunakan sebagai antibakteri dalam makanan (Andries *et al.*, 2014). Ekstrak bunga cengkeh mampu menghambat bakteri *S. aureus* dan

E. coli (Pandey and Singh, 2011). Andries dkk (2014) menyatakan bahwa terbentuknya zona hambatan di sekitar sumur sampel menunjukkan ekstrak cengkeh mengandung antibakteri yang dapat membunuh bakteri termasuk bakteri yang resisten terhadap antibiotika.

h. Kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.)

Kayu secang merupakan salah satu tanaman yang secara empiris dipercaya oleh masyarakat memiliki zat antibakteri (Kumala, dkk., 2009). Kandungan kimia yang terdapat dalam secang antara lain senyawa tanin, steroid, fenol, dan flavonoid (Mohan *et al.*, 2011). Kayu secang juga mengandung brazilin (Nirmal and Panichayupakaranant, 2014). Brazilin memiliki aktivitas bakterisidal terhadap MRSA. Efek bakterisida dapat dikaitkan dengan kemampuan senyawa brazilin dalam menghambat DNA dan protein sintesis (Xu and Lee, 2004). Ekstrak etanol kayu secang dapat membentuk zona hambat 31 mm terhadap bakteri *S. aureus* dan 15 mm terhadap bakteri *E. coli* (Srinivasan *et al.*, 2012).

i. Biji pala (*Myristica fragrans* Houtt)

Tanaman pala adalah salah satu tanaman yang dapat menghasilkan minyak atsiri, khususnya biji pala baik jenis *Myristica fragrans* Houtt maupun *Myristica fattua* Houtt. Biji pala mengandung minyak atsiri sekitar 5- 15% (Stahl, 1985). Minyak atsiri biji pala diketahui memiliki aktivitas sebagai bakterisida (Praptosuwiryo, 2001). Ekstrak biji pala memiliki zona hambat 13,8 mm terhadap bakteri *S. aureus* dan 9 mm terhadap *E. coli* (Indu *et al.*, 2006).

j. Rimpang lengkuas (*Alpinia galanga* L.)

Rimpang lengkuas memiliki kandungan flavonoid, alpinin, kuersetin, dan kaemperol (Al- snafi, 2014). Ekstrak etanol dari rimpang lengkuas memiliki sifat menghambat terhadap *S. aureus*. Konsentrasi hambat minimal dari ekstrak lengkuas adalah 0,325mg/ml dan konsentrasi membunuh minimal adalah 1,3mg/ml saat menggunakan metode kaldu dilusi (Al-snafi, 2014). Diameter zona hambat yang dimiliki minyak atsiri dalam rimpang lengkuas terhadap bakteri *S. aureus* adalah sebesar 7 mm, sedangkan untuk bakteri *E. coli* sebesar 9 mm. Minyak atsiri umumnya mengandung gugus karbonil (-CHO) dan hidroksil (-OH). Turunan fenol berinteraksi dengan sel bakteri melalui proses adsorpsi yang

melibatkan ikatan hidrogen, dalam keadaan kadar rendah akan terbentuk kompleks protein fenol dengan ikatan yang lemah dan segera mengalami peruraian. Hal ini akan diikuti dengan penetrasi fenol ke dalam sel dan menyebabkan presipitasi serta denaturasi protein. Pada kadar tinggi fenol menyebabkan koagulasi protein dan sel membran mengalami lisis (Adi and Sastra, 2008).

E. Landasan Teori

Antibiotik ampicilin merupakan antibiotik berspektrum luas yang mempunyai sifat bakterisida (Dep Kes RI, 2011). Kombinasi zat bakterisida dengan bakterisida dimungkinkan dapat menghasilkan sifat sinergi untuk membunuh bakteri (Olajuyigbe dan Afolayan, 2012). Kandungan tanaman yang mempunyai aktivitas antimikroba terhadap bakteri *S. aureus* dan *E. coli* adalah kulit biji buah jambu mete dan daun jambu mete (*Anacardium occidentale*) (Doss and Thangavel, 2011), daun kemangi (*Ocimum sanctum* L.) (Rathnayaka, 2013), daun sirih (*Piper betle* L.) (Hermawan, 2007), daun pepaya (*Carica papaya* L.) (Suresh *et al.*, 2008)), umbi bawang putih (*Allium sativum* L.) (Durairaj *et al.*, 2009), bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum*) (Pandey and Singh, 2011), kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.) (Srinivasan *et al.*, 2012), biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) (Indu *et al.*, 2006), dan rimpang lengkuas (*Alpinia galanga* L.) (Adi and Sastra, 2008). Kombinasi dapat bersifat sinergis (keadaan yang menunjukkan efek kombinasi lebih besar dibanding masing-masing zat uji), sedangkan sifat antagonis adalah keadaan yang menunjukkan efek kombinasi lebih kecil dibanding efek dari masing-masing zat uji, dan sifat aditif adalah keadaan yang menunjukkan efek kombinasi merupakan total dari efek masing-masing (Wirasuta and Niruri, 2006).

Asam anakardat dalam daun jambu mete dapat bersifat bakterisidal pada *Staphylococcus aureus* yang bekerja sebagai surfaktan dengan merusak dinding sel bakteri (Muroi *et al.*, 2003). Kulit biji jambu mete juga memiliki senyawa asam anakardat yang bersifat bakterisidal. Daun kemangi mengandung tanin (Angelina *et al.*, 2015). Tanin bekerja sebagai antibakteri dengan cara berikatan dengan protein sehingga terbentuk senyawa kompleks melalui ikatan hidrogen,

ketika terbentuk ikatan hidrogen maka akan berakibat terdenaturasinya protein sehingga metabolisme bakteri menjadi terganggu (Makkar, 1993). Penelitian Pansera *et al.*, (2004) menunjukkan bahwa senyawa tanin dapat bersifat bakterisid atau membunuh bakteri. Daun sirih mengandung kavikol dan kavibetol yang merupakan turunan dari fenol yang memiliki daya antibakteri beberapa kali lipat lebih besar dari fenol biasa terhadap *Staphylococcus aureus*. Fenol bekerja membunuh mikroorganisme dengan cara mendenaturasi protein sel (Pelczar dan Chan, 1981). Daun pepaya memiliki sifat antibakteri yang cukup baik. Hal ini dibuktikan dengan adanya senyawa lateks yang mengandung enzim papain. Enzim papain sendiri dapat mendenaturasi protein sel dengan cara memproduksi senyawa koagulan yang mampu mengimobilisasi mikroorganisme sehingga sel fagosit dapat menghancurkan bakteri (Hutapea, 2000). Penelitian Andries dkk (2014) menunjukkan ekstrak bunga cengkeh mengandung eugenol yang dapat bersifat membunuh bakteri. Minyak atsiri biji buah pala diketahui memiliki aktivitas sebagai bakterisida (Praptosuwiryo, 2001). Minyak atsiri dalam rimpang lengkuas umumnya mengandung gugus karbonil (-CHO) dan hidroksil (-OH). Turunan fenol berinteraksi dengan sel bakteri melalui proses adsorpsi yang melibatkan ikatan hidrogen, dalam keadaan kadar rendah akan terbentuk kompleks protein fenol dengan ikatan yang lemah dan segera mengalami peruraian. Hal ini akan diikuti dengan penetrasi fenol ke dalam sel dan menyebabkan presipitasi serta denaturasi protein. Pada kadar tinggi fenol menyebabkan koagulasi protein dan sel membran mengalami lisis atau mati (Adi and Sastra, 2008). Bawang putih mengandung komponen fitokimia tanin dan alisin (Nurtjahyani and Hadra, 2016). Kandungan kimia yang terdapat dalam secang antara lain senyawa tanin, steroid, fenol, dan flavonoid (Mohan *et al.*, 2011). Kayu secang juga mengandung brazilin (Nirmal and Panichayupakaranant, 2014).

F. Hipotesis

1. Kombinasi antibiotik ampicillin dengan 10 ekstrak tanaman dapat bersifat sinergis sehingga aktivitas antibakteri meningkat.

2. Senyawa identitas yang terkandung dalam ekstrak yang memiliki aktivitas antibakteri tertinggi terhadap *Escherichia coli* resisten dan *methicillin resistant Staphylococcus aureus* diduga adalah asam anakardat, tanin, kavikol, brazilin, fenol, dan alisin.